Aus dem Institut für Pathologie (Chefarzt H. Preußler)
der Lungenklinik Heckeshorn der Krankenhausbetriebe
von Berlin-Zehlendorf

Untersuchungen zur histologischen Malignitätsgraduierung am operierten Lungencarcinom

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Uwe Karl Albert Thalmann
aus Gotha/Thüringen

1985

Druck: Copy-Center in Dahlem
Ladenbergstraße 2-4
1000 Berlin 33
Tel. 831 40 25

Aus dem Institut für Pathologie (Chefarzt H. Preußler)
der Lungenklinik Heckeshorn der Krankenhausbetriebe
von Berlin-Zehlendorf

Untersuchungen zur histologischen Malignitätsgraduierung am operierten Lungencarcinom

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Uwe Karl Albert Thalmann
aus Gotha/Thüringen

Referent: Prof. Dr. S. Blümcke
Korreferent: Prof. Dr. H. Stein

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 26. 6. 1985

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	
1.1.	Geschichtliche Entwicklung des Malignitätsgedankens	1
1.2.	Geschichtliche Entwicklung der Malignitätsgraduierung	1
1.3.	Stadieneinteilung der Tumoren ("Staging")	3
1.4.	Histopathologische Klassifikation ("Typing")	4
1.5	Histopathologische Malignitätsgradbestimmung ("Grading")	4
2.	Problemstellung	7
2.1.	Wertigkeit der Malignitätsgraduierung	7
2.2.	Fragestellung	7
3.	Methode und Untersuchungsgut	8
3.1.	Entwicklung eines Graduierungsschemas	8
3.2.	Untersuchungsgut	11
3.3.	Aufschlüsselung des Operationsgutes	11
3.4.	Erstellung der Gradeinteilung	11
3.5.	Verlaufsbeobachtung	12
4.	Ergebnisse	13
4.1.	Anwendbarkeit des Graduierungs-Schemas	13
4.2.	Beziehung Tumordifferenzierung und Alter der Patienten	14
4.3.	Beziehung des Malignitätsgrades zur Tumorgröße	15
4.4.	Beziehung des Malignitätsgrades zum TNM-System	16
4.5.	Malignitätsgrad und Überlebenszeit der Patienten	18
5.	Diskussion	19
5.1.	Anwendbarkeit des Fragebogens zur Malignitätsgraduierung	19
5.2.	Alter und Malignitätsgrad	22
5.3.	Malignitätsgraduierung und Tumorgröße	22
5.4.	Malignitätsgraduierung und TNM-System	22
5.5.	Malignitätsgraduierung und Prognose	23
6.	Zusammenfassung	26
7.	Anhang Tabellen	28
8.	Literatur	32
9.	Danksagung	39
10.	Lebenslauf	40

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549619_0056

1. Einleitung

1.1. Geschichtliche Entwicklung des Malignitätsgedankens

Rudolf Virchow prägte 1863 mit seinem Buch "Die krankhaften Geschwülste" eine neue Ordnung des onkologischen Wissens, die sich nach dem histogenetischen System richtete. Damit war eine Trennung zwischen dem klinischen Verhalten der Geschwülste und dem histologisch-histogenetischen Aufbau geschaffen.

Dieses morphologische Prinzip verfolgte David von Hansemann in seinen Arbeiten: "Über asymmetrische Zelltheilung in Epithelkrebsen und deren biologische Bedeutung" und "Über die Anaplasie der Geschwulstzellen und die asymmetrische Mitose" weiter. Er beschrieb hypo-, hyper- und normochromatische Kerne, bei den einen war die Zahl der Chromosomen zu hoch bzw. zu niedrig, bei den normochromatischen fand sich eine asymmetrische Karyokinese. Er gebrauchte den Begriff Anaplasie - zur damaligen Zeit verstand man darunter die Weiterentwicklung des Kindes - im Sinne einer Entdifferenzierung des Tumors. In seinem Buch "Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste" kam er zu dem Schluß: "Für die theoretische Betrachtung konnte ich also im großen und ganzen als erwiesen betrachten: Je stärker die Anaplasie, um so größer die Neigung zur Metastasenbildung."

1.2. Geschichtliche Entwicklung der Malignitätsgraduierung

1913 untersuchte Salomon an Mamma-Carcinomen die Beziehung zwischen klinischem Verlauf und Histopathologie der Tumoren und fand eine Korrelation zwischen dem Anaplasiegrad und dem Krankheitsverlauf. 1920 setzte Broders den Anaplasiegedanken in eine systematische Betrachtung um und konzipierte ein Schema, das in seinen Grundlagen richtungsweisend für eine große Anzahl von histologischen Untersuchungen am Krebsgewebe war.
In den Untersuchungen über das Plattenepitheliom der Lippe (1920) teilte er die anaplastischen Tumoranteile prozentualen Stufen zu:

Grad 1: 25% undifferenzierte und 75% differenzierte Anteile;
Grad 2: gleiche Verteilung von differenzierten und undifferenzierten Carcinompartien;
Grad 3: 75% undifferenzierte Tumorregionen und 25% differenzierte;
Grad 4: ausschließlich undifferenzierte Tumoranteile.
Die Richtlinien für die Differenzierung bestanden dabei in der Ähnlichkeit mit der normalen Haut und in der Hornperlenbildung. 1926 modifizierte Broders das Gradingschema, indem er weitere Kriterien, z. B. prominente Nucleoli und zahlreiche atypische Mitosen, verwendete. Auch die prozentualen Anteile innerhalb einer Gradstufe wurden geändert. Dazu kamen spezifische Zelleistungen wie das Bilden von Melanin in "Melanoepitheliomen" (1921,1936).

Die grundsätzlichen Betrachtungen von Broders waren Ausgangspunkt für eine größere Anzahl von Untersuchungen, die die Anwendbarkeit und die prognostische Wertigkeit der "Grading-Schemata" zum Inhalt hatten (Greenough 1925, Hueper 1928, Walther 1948 und andere mehr). Da sich teilweise erhebliche Aussageunterschiede ergaben, wurde die Malignitätsgraduierung wegen ihrer Willkürlichkeit von einigen Untersuchern vollständig abgelehnt, für andere war sie Anlaß, die "Grading-Schemata" durch neue Kriterien zu erweitern (Bloom 1950 a und b, Bloom und Richardson 1957, Cutler 1963, Bloom 1965, Mostofi 1967, Schiødt 1968, Gleason et al. 1974, Mostofi 1975 und 1976, Stegner 1981, Altenähr et al. 1981, Helpap 1982 und andere mehr).

Die histomorphologischen Kriterien umfassen im wesentlichen:
Qualität und Quantität der ausgebildeten Strukturen, Zellkohärenz, Gefäßinvasion, lymphozytäre Reaktion im Rand und Stroma sowie Beschaffenheit des Tumorstromas;
zu den zyto- und karyomorphologischen Kriterien werden gezählt:
Schleimgehalt der Zellen, Anfärbbarkeit des Zytoplasmas, Zytoplasmaeinschlüsse, Zellgröße und -pleomorphie, Kern-Plasmarelation, Kerngröße und -pleomorphie, Chromatinstruktur, Mitoseindex, Kernvakuolen sowie Größe und Formschwankungen der Nucleoli.

Trotz der Erweiterung der "Grading-Schemata" mit zum Teil semiquantitativen Methoden konnte keine einheitliche Aussage über die prognostische Wertigkeit der Schemata erzielt werden. Nach Mostofi (1975 und 1976) ist Grading "arbiträt und subjektiv", weil Begriffe wie Differenzierung und Anaplasie nicht klar und einheitlich definiert sind.

1.3. Stadieneinteilung der Tumoren ("Staging")

Neben der histopathologischen Malignitätsgradbestimmung bildet die Stadieneinteilung der Tumoren eine weitere wichtige Aussage für die Beurteilung der Therapieverfahren und damit der Prognose. Die Staduierung wurde überwiegend durch klinisch tätige Ärzte erstellt, ist aber zunehmend Aufgabe der Pathologen geworden (Grundmann 1980).

Folgende Gesichtspunkte ergeben das Tumorstadium:

1. **Größe des Primärtumors, Invasionstiefe und Tangieren bzw. Überschreiten von Organgrenzen;**
2. **Anzahl und Distanz der lymphogenen Metastasen;**
3. **Fernmetastasen.**

Die unterschiedliche Einteilung der Parameter in Stadien bedingt eine Reihe von verschiedenen Möglichkeiten der Stadieneinteilung am selben Organ, so daß Literaturvergleiche dadurch nicht exakt durchgeführt werden können. In den letzten Jahren hat sich bei den Lungencarcinomen die TNM-Klassifikation von Denoix (1946) der UICC immer mehr durchgesetzt (Hamperl et al 1965, Harmer et al. 1968, UICC 1978, Scheibe et al 1975, Grundmann 1980, Liebig 1981, Scheibe 1984 und andere mehr).

Dabei bedeuten:

T = Ausdehnung des Primärtumors bzw. Fehlen des Primärtumors und Tumorvorstadien;

N = Zustand der regionären Lymphknoten, also Vorliegen oder Fehlen von Metastasen, gegliedert nach Distanz in N 1 und N 2;

M = Vorliegen oder Fehlen von Fernmetastasen.

1.4. Histopathologische Klassifikation ("Typing")

Die erste histologische Klassifikation der malignen epithelialen Lungentumoren führte Marchesani (1924) ein. Seit dieser Zeit entstanden unterschiedliche Nomenklaturen (Preußler 1981, Müller 1983 u. a.), die sich nicht so sehr in der Deskription der Carcinome wie in den Termini technici unterscheiden (Sobin 1972). 1977 wurde von einer Expertenkommission der WHO die unter Leitung von Kreyberg 1967 aufgestellte und erprobte internationale Klassifikation der Lungentumoren modifiziert. Die Hauptgruppen - 1. Plattenepithelcarcinom, II. kleinzelliges Carcinom, III. Adenocarcinom und IV. großzelliges Carcinom - blieben erhalten, Änderungen betrafen die Untergruppen: bei den Adenocarcinomen wurde das großzellige Carcinom mit Schleimbildung untergeordnet, bei den epidermoiden Carcinomen die Variante spindelzelliger Typ eingeführt. Das großzellige Carcinom ohne Schleimbildung entfiel.
Seit Fischer (1931) auf die wechselnden histologischen Befunde innerhalb eines Carcinoms der Lunge hinwies, ist die Diskussion um die Zuordnung dieser pleomorphen Carcinome in ein relativ starres Klassifikationsschema nicht abgebrochen (Feinstein et a. 1970, Yesner et al. 1973, Müller 1983 u. a.).

1.5. Histopathologische Malignitätsgradbestimmung ("Grading")

International anerkannte Regeln zur Erfassung des Malignitätsgrades bei Tumoren liegen nicht vor (Thomas 1984). Angaben, wie die Malignitätsgraduierung durchzuführen ist, fanden sich in der Literatur für die WHO bei Yesner et al.(1965), für die Working Party for Therapy of Lung Cancer (WP-L), bei M. Matthews (1976), bei den Veröffentlichungen des deutschsprachigen Sekretariats des Council für International Organizations of Medical Sciences (CIOMS 1980) als Ergänzung zur WHO-Klassifikation sowie bei Hermanek et al. (1979, Erlangen) und Müller (1983). Die Interpretaion der Malignitätsgrade in den Arbeiten von Hermanek und Müller lehnen sich an die WP-L - Klassifikation an. In Stichworten ist im Nachfolgenden die etwas unterschiedliche Handhabung der Malignitätsgraduierung bei Lungencarcinomen dargestellt.

Empfehlungen zur Malignitätsgraduierung von Lungencarcinomen:

	WHO CIOMS	WP-L (M. Matthews)	Erlangen
	I. Epidermoide Carcinome		
G 1	Zellnester in wirbelartiger Anordnung mit Verhornung und Interzellularbrücken	Nester polygonaler Zellen Schichtung pseudoduktaler Strukturen mit zentraler Verhornung, Nekrose, Interzellularbrücken, intrazelluläre Keratinisation, Hornperlen ohne Kerne häufig; gelegentlich große vesikuläre oder hyerpchromatische Kerne; teils Riesenkerne, Nucleoli prominent, reichlich eosinophiles Plasma, Klarzellen; meist Invasion in Lymphangien	vorwiegend polygonale und Stachelzellen, reichlich Interzellularbrücken, reichlich Verhornung
G 2	Ausbildung von Interzellularbrücken, geringe Verhornung	wie G1, jedoch weniger Hornperlen oder Keratin, stärkere Kernatypien	vorwiegend polygonale und Stachel-Zellen; reichlich Interzellularbrücken, mäßige Verhornung
G 3	geringe Verhornung, vorwiegend große Zellen "squamatoid" in Zellnestern angeordnet	vorherrschend anaplastische Zellen in Nestern oder pseudoduktalen Strukturen, minimale Verhornung und/oder Interzellularbrücken, geringe Kohäsion, Plasma eosino- oder schwach basophil, vergrößerte Kerne hyperchromatisch oder vesikulär mit prominentem Nucleolus, Riesenkerne, Mehrkernigkeit; Stromainfiltration durch kleine Zellnester oder Einzelzellen	vorwiegend anaplastische Zellen, wenige Interzellularbrücken, nur an einzelnen Stellen Verhornung
	III. Adenocarcinome		
G 1	keine Angaben bei WHO, Aufgliederung in azinös und papillär CIOMS: kann weiter unterteilt werden	kubische bis zylindrische Zellen in azinösen oder glandulären Strukturen, intraluminale Papillen, intrazellulärer oder intraluminaler Schleim, einzelne Zellen mit polymorphem, vergrößertem Kern und unterschiedlichem Plasmagehalt, eosinophiles, teils granuläres Plasma mit Vakuolen, abnorme Mitosen und Psammoma können vorkommen.	weit überwiegende adenomatöse Differenzierung, kubische bis zylindrische Zellen mit unimorphem Kern

WHO	CIOMS	WP-L (M. Matthews)	Erlangen
G 2		Nester, Stränge und isolierte Zellen mit Tendenz zu azinösen, glandulären oder kribriformen Strukturen, einzelne kubische bis niedrigprismatische Zellen, plasmaarme Zellen mit Schleim oder Vakuolen, intraluminal Schleim, mäßig pleomorphe Kerne mit großen, unregelmäßigen Nucleoli; Stroma häufig desmoplastisch	deutliche adenomatöse Differenzierung und solide Nester/Stränge, mäßig reichlich Plasma, mäßig polymorphe Kerne
G 3		variable Zellform und -größe, einzelne Zellen mit Schleim oder Vakuolen, teilweise reichlich klares Zytoplasma, geringe Ausbildung von Azini, vorwiegend schmale Stränge, Nester mit zentraler Nekrose, vergrößerte Kerne, Riesenkerne, Mehrkernigkeit, zahlreiche prominente, unregelmäßige Nucleoli, desmoplastisches Stroma	minimale adenomatöse Differenzierung, überwiegend anaplastische Zellen unterschiedlicher Form und Größe
III c. bronchiolo-alveoläres Carcinom			
WHO: hoch ausdifferenziertes papilläres Adenocarcinom CIOMS: eigene Gruppe, gut ausdifferenziert		vorwiegend gut differenziert, ein- oder mehrreihig angeordnete kubische bis zylindrische Zellen mit basalem uni- oder polymorphem Kern, prominente Nucleoli, reichlich eosinophiles oder vakuolisiertes Plasma; uniforme alveoläre oder glanduläre Strukturen und von einzelnen Zellen schmale intraluminale papilläre Strukturen, praeexistente Alveolarwand kann als Schiene benutzt werden, meist zentrale Narbe, infiltriert von Tumorzellen, Epithelproliferation in Alveolen und Bronchioli, Psammoma kommen vor	überwiegend papilläres Wachstum entlang der Alveolarwände, zylindrische Zellen mit reichlich vakuolisiertem Plasma, Kerne uniform oder polymorph, gelegentlich Psammoma

2. Problemstellung

2.1. Wertigkeit der Malignitätsgraduierung

Hermanek (1979) und Müller (1983) halten die Unterteilung der Lungencarcinome in Malignitätsgrade für sinnvoll, von der Union International Contre le Cancer (1979) wird zur postoperativen histopathologischen Klassifikation von malignen Tumoren (pTNM) ein histopathologisches Grading verlangt. Angaben über Untersuchungen zur klinischen Relevanz der Malignitätsgraduierung liegen jedoch nicht vor. In der Literatur fanden sich nur wenige Arbeiten, die sich damit beschäftigen, ob und in welcher Relation die Gradeinteilung der Differenzierung der Lungencarcinome zu den klassischen und größtenteils von Broders gestellten Fragen, d. h. zur Prognose (postoperative Überlebenszeit), der Tumorgröße, dem Tumorstadium und dem Alter des Patienten steht (Tuttle 1934, Adams 1948, Rühl 1958, Rienhoff et al. 1965, Yesner et al. 1965, Auerbach et al. 1965, Feinstein et al. 1970 und 1974, Larsson 1973, Hinson et al. 1975). Nur bei zwei Autoren wurde in die Grade 1 bis 3 unterschieden, bei den meisten werden lediglich die Begriffe "gut" und "weniger gut" verwendet. Den verschiedenen Publikationen sind die unterschiedlichen klinischen Fragestellungen nur vereinzelt in einer Auswahl zu entnehmen, so daß eine Überprüfung der Wertigkeit einer Gradeinteilung der Differenzierung der Lungencarcinome im wesentlichen nicht vorliegt.

2.2. Fragestellung

Bei Carcinomen anderen Primärsitzes, z. B. den Mamma-, Urothel- und Prostatacarcinomen, besteht eine recht gute Korrelation des Differenzierungsgrades zur Prognose und zum Tumorstadium, die anhand vieler Arbeiten untersucht wurde. Bei diesen Carcinomen werden überwiegend "Grading"-Schemata benutzt.

Ein solcher aufzustellender Fragebogen sollte an einer größeren Fallzahl von Patienten, die wegen eines Lungencarcinoms operativ behandelt wurden und deren weiterer Krankheitsverlauf feststellbar war, angewendet werden; folgende Fragen galt es zu beantworten:

1. **Läßt sich dieser Fragebogen praktisch verwenden;**
2. **besteht eine Korrelation des Differenzierungsgrades der Tumoren**
   - **a. zum Alter des Patienten,**
   - **b. zur Größe des Tumors,**
   - **c. zu den verschiedenen TNM-Stadien,**
   - **d. der Prognose, d. h. der drei bzw. fünf Jahre - Überlebenszeit post operationem.**

3. Methode und Untersuchungsgut

3.1. Entwicklung eines Graduierungsschemas

Sobin et al. (1978) geben die Differenzierungsgrade kodiert folgendermaßen an:

G 1 = gut differenziert,

G 2 = weniger gut differenziert,

G 3 = wenig differenziert und

G 4 = undifferenziert anaplastisch.

In gleicher Form soll auch die pTNM-Klassifikation der UICC durchgeführt werden.

Damit eine im wesentlichen gleiche Betrachtungsweise des Malignitätsgrades erfolgen konnte, wurde ein Schema aufgestellt, das sich an die von M. Matthews gegebenen Interpretationen der Unterschiede in den Differenzierungsgraden sowie die "Grading"-Schemata bei anderen Carcinomen anlehnt. Die Einteilung der Carcinome erfolgte in die WHO-Gruppen:

I = epidermoide Carcinome

II = kleinzellige Carcinome

III = Adenocarcinome ohne Unterteilung in papilläre und acinöse, jedoch mit besonderer Betrachtung des bronchiolo-alveolären Carcinoms und

IV = großzellige Carcinome.

Die strukturbildenden Carcinome (Plattenepithel- und Adenocarcinome) wurden der jeweiligen Gruppe zugeordnet, wenn sichere Kriterien der Verhornung, d. h. Einzelzellparakeratose und/oder Hornperlen und/oder Interzellularbrücken bzw. der drüsigen Ausdifferenzierung durch Acinus- oder Papillenbildung vorhanden waren; das Ausmaß der Strukturbildung an allen Schnittpräparaten wurde in Drittelstufen unterteilt und einer entsprechenden Punktezahl zugeordnet. Der Begriff des bronchiolo-alveolären Carcinoms wurde nur dann gebraucht, wenn das praeexistente Lungengerüst als Leitschiene für die Tumorausbreitung benutzt wurde und die in der Literatur angegebenen Zelltypen vorlagen; eine stärkere Zerstörung des praeexistenten elastischen Gerüstes durch invadierte Tumorzellen durfte dabei nur in narbigen Strukturen vorliegen.

Das kleinzellige Carcinom wird als Grad IV-Tumor betrachtet; da dieser Tumor eine relativ gleichförmige Histologie aus weitgehend nacktkernigen Elementen bietet, wurde das Schema nicht angewendet; da weiterhin relativ wenige Fälle vorlagen, konnte eine reine, die Kernunterschiede betreffende Einteilung nicht durchgeführt werden.

Für alle übrigen Carcinome - also auch für das großzellige Carcinom - wurden folgende Kriterien des Zell- und Kernaufbaues untersucht:
Zellgrenzen: die Abgrenzbarkeit der Zytoplasmamembran,
Zellkohäsion: bei den Plattenepithelcarcinomen in den ausgebildeten Nestern der Zusammenhalt der Zellen, bei den Adenocarcinomen die Ein- bzw. Mehrreihigkeit im Verband und die Desquamationstendenz,
Zellpolymorphie: Zellgrößenschwankungen und unterschiedliche Anfärbbarkeit sowie Verschiebung der Kernplasmarelation zugunsten des Kernes,
Kernhyperchromasie: die Anfärbbarkeit der Kerne bzw. Verklumpungen der Chromatinstrukturen,
Kernpolymorphie: die unterschiedliche Konturierung und Begrenzung der Kerne, das Ausbilden von Riesenkernen und mehrkernigen Riesenzellen,
Mitosen: Auszählung der Mitosezahl in der 40iger Vergrößerung bei mindestens zehn Feldern sowie anschließende Mittelung der gefundenen Zahl.

Die Frage nach einer Schleimbildung wurde nicht untersucht, da sie zumeist bei den Lungencarcinomen relativ gering ist. Da die Plasmaanfärbbarkeit bei Plattenepithelcarcinomen innerhalb eines Nestes starke Unterschiede zwischen klarzellig, granulär und dicht eosinophil aufweist, war eine eindeutige Überschaubarkeit dieses Kriteriums nicht mehr gegeben, so daß es für Plattenepithelcarcinome entfiel. Bei Adenocarcinomen wurde die Plasmaeosinophilie gewertet, hierunter auch vakuolige Zytoplasmaeinschlüsse verstanden.
In der Abbildung 1 sind die Kriterien im Grading-Schema angeführt; die betreffende Punktezahl ist im Anschluß an die Unterteilung angegeben. Die Einteilung erfolgt wie bei der Strukturbildung in Drittelstufen.

Lfd. Nr. ..... E.-Nr. ...../.....

Name ..... Vorname ..... m O

Aufn.Nr. ...../..... Geb.Dat. .....Alter bei Op. ..... f O

Op.Art .....Op.Dat. ...../..... TmGröße .....

Überlebenszeit ..... "rez." ..... Metas. ..... kl. O Sekt. O

Verhornungstendenz	hoch	O	1	mittel	O	2	gering	O 3
Drüsenbildung	viel	O	1	mittel	O	2	gering	O 3

Zellgrenzen	scharf	O	1	mittel	O	2	unscharf	O 3
Zellkohäsion	hoch	O	1	mittel	O	2	gering	O 3
Zellpolymorphie	gering	O	1	mittel	O	2	hoch	O 3
Plasmaeosinophilie	hoch	O	1	mittel	O	2	gering	O 3
Kernhyperchromasie	gering	O	1	mittel	O	2	hoch	O 3
Kernpolymorphie	gering	O	1	mittel	O	2	hoch	O 3
Mitosen/40	≤2	O	1	- 4	O	2	≥5	O 3

Punktezahl .....

Tumortyp ..... ICDO.....

+Anteile ..... ICDO..... O + O ++ O +++

TNM-Formel T..... N..... Metas./Lk .....

Besonderheiten:

Abb. 1

3.2. Untersuchungsgut

In den zehn Jahrgängen von 1967 bis Dezember 1976 wurden in der Lungenchirurgischen Abteilung des Krankenhauses Berlin-Heckeshorn (Chefarzt Dr. Freise, seit 1975 Dr. Gabler) in kurativer Absicht 538 Patienten wegen maligner epithelialer Lungentumoren operiert. Die Tumoren waren prospektiv nach dem TNM-System der UICC von 1968 stadiiert. Anhand des Operationsberichtes, der makromorphologischen Beschreibung und der histologischen Befundung wurde eine Stadieneinteilung gemäß der pTNM-Klassifikation durchgeführt.

3.3 Aufschlüsselung des Operationsgutes

Die Carcinome wurden - wie beschrieben - in die Hauptgruppen der WHO eingegliedert:

I. Plattenepithelcarcinom: 208 Patienten = 47,2%
II. kleinzelliges Carcinom: 20 Patienten = 4,5%
III. Adenocarcinom (a und b): 141 Patienten = 32,0%
IIIc. bronchiolo-alveoläres Carcinom: 23 Patienten = 5,2%
IV. großzelliges Carcinom: 49 Patienten = 11,1%

Der mediane Wert des Patientenalters und die Verteilung des Geschlechtes erscheinen in den Tabellen 2 bis 4 im Anhang. Weiterhin sind aufgelistet Sitz des Tumors, vom Tumor befallene Lungenseite und Operationsart; außerdem liegt eine Einordnung in die verschiedenen TNM-Stadien bei den Plattenepithel- und Adenocarcinomen vor, eine weitere Schichtung erfolgte in die Überlebenszeitklassen bis 5 und über 5 Jahre post operationem. Da ein Teil der Faktoren wie z. B. befallene Lungenseite und Operationsart keinerlei Beziehung zur histologischen Typisierung oder dem Malignitätsgrad haben dürften, wurde auf diese Punkte nicht weiter eingegangen.

3.4. Erstellung der Gradeinteilung

An den im Institut für Pathologie der Lungenklinik Heckeshorn vorliegenden Schnittpräparaten erfolgte die histologische Durchmusterung und Ausfüllung der Fragebögen. Weil nicht genügend Material bzw. zu wenige oder zu schlecht erhaltene Schnitte vorlagen, mußten acht Patienten ausgesondert werden; nicht klassifizierbare Tumoren, seltene Carcinomformen wie Adenokankroid lagen bei 27 Patienten vor, die ebenfalls nicht weiter berücksichtigt wurden. Nachdem für sämtliche Patienten die Auswertungsbögen ausgefüllt worden waren, konnte die individuelle Zahl der in den

Tumorklassen erreichten Punkte aufgelistet werden. Die Differenz zwischen minimaler und maximaler Punktezahl wurde gedrittelt, um eine Zuordnung zu den Gradstufen 1 bis 3 zu erreichen. Diese Punktezahl war für die verschiedenen histologischen Typen in den Gradstufen unterschiedlich und ist in der Tabelle 1 aufgelistet.

	I	III	IIIc	IV
G1	8-12	9-13	9-11	7-10
G2	13-16	14-18	12-14	11-14
G3	17-21	19-23	15-17	15-18

Tab. 1

3.5. Verlaufsbeobachtung

Nachdem für sämtliche Patienten die Punktezahl und damit die Zuordnung zu den Gradstufen bestimmt worden war, erfolgte die Feststellung des weiteren klinischen Verlaufes in der Geschwulstberatung und dem Archiv der Lungenklinik Heckeshorn (Chefärzte Prof. Dr. Brandt und Dr. Lohding). 82 Fälle mußten nunmehr ausgesondert werden, da entweder der Verlauf nicht bis zum Tode bzw. über fünf Jahre festzustellen war oder die Patienten in der postoperativen Periode, der sog. 30 Tage Letalität, verstorben waren.

Eine weitere Selektion fand nicht statt.

4. Ergebnisse

4.1. Anwendbarkeit des Graduierungs-Schemas

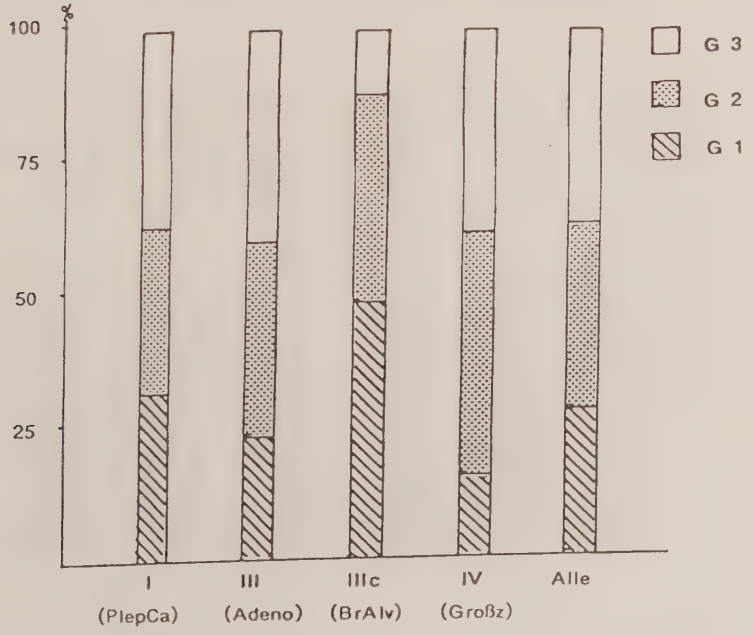
Das Graduierungs-Schema läßt sich praktisch anwenden. Die Verteilung der untersuchten Carcinome in den verschiedenen Gradstufen (G 1 - G 3) in Bezug auf die histologischen Typen der WHO (I = epidermoides Carcinom N= 208 , III = Adenocarcinom N= 141, IIIc = bronchiolo-alveoläres Carcinom N= 23, IV= großzelliges Carcinom N= 49 , Gesamt N (Alle) = 421).

	I	III	IIIc	IV	ALLE
G1	65	31	11	7	114
G2	65	52	9	23	149
G3	78	58	3	19	158

Tab. 5

In der nachfolgenden Graphik 2 sind die relativen Anteile der verschiedenen Gradgruppen in den histologischen Klassen aufgezeigt.

Abb. 2 Verteilung der Grad-Anteile in den histologischen Hauptgruppen.



4.2. Beziehung Tumordifferenzierung und Alter der Patienten

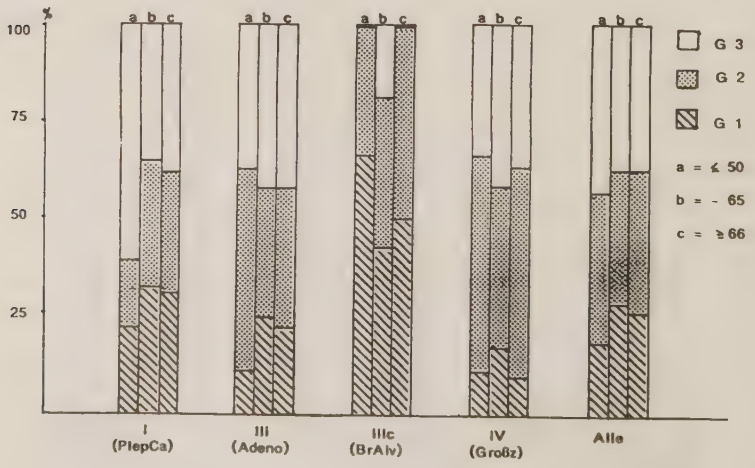
Die jüngeren Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation das 50. Lebensjahr noch nicht überschritten hatten, sind in der Gruppe a erfaßt, die Gruppe b wird von den Patienten zwischen dem 51. und 65. Lebensjahr gebildet; ab dem 66. Lebensjahr beginnt die Gruppe c der älteren Patienten. Die Anzahl der Fälle in den verschiedenen Altersgruppen und Tumordifferenzierungsgraden der histologischen Typen gibt die Tabelle 6 wieder.

	I			III			IIIc			IV			ALLE		
	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c
	31 - 50	51 - 65	66 - 75	26 - 50	51 - 65	66 - 73	30 - 50	51 - 65	66 - 71	42 - 50	51 - 65	66 - 72	26 - 50	51 - 65	66 - 75
G1	4	46	15	2	22	7	2	7	2	1	5	1	9	80	25
G2	3	46	16	10	31	11	1	6	2	5	12	6	19	95	35
G3	11	49	18	7	38	13	-	3	-	3	12	4	21	102	35

Tab. 6

Der nachfolgenden Graphik 3 ist die prozentuale Verteilung der Fälle in den verschiedenen Gradstufen und Altersklassen geschichtet in den histologischen Typen zu entnehmen.

Abb. 3 Verteilung der Gradanteile in den Altersklassen



4.3. Beziehung des Malignitätsgrades zur Tumorgröße

Die Einteilung der Carcinome in Größenklassen ergibt sich durch den maximalen Tumordurchmesser:

a = bis 2 cm, b = bis 3 cm, c = bis 5 cm, d = über 5 cm Tumorgröße.

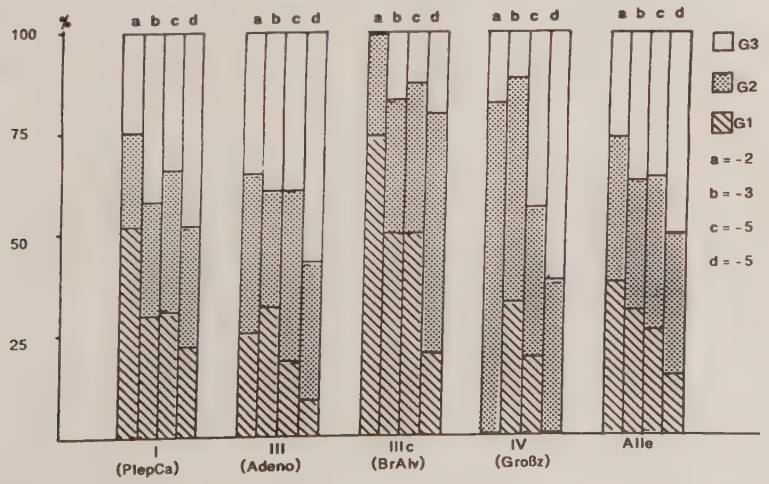
Die Anzahl der Patienten ist für die Gradstufen in diesen Größenklassen und den histologischen Typen in Tabelle 7 aufgelistet.

	I				III				IIIc				IV				ALLE			
	≤2	-3	-5	≥5	≤2	-3	-5	≥5	≤2	-3	-5	≥5	≤2	-3	-5	≥5	≤2	-3	-5	≥5
G1	13	13	29	10	6	13	10	2	3	3	4	1	-	3	4	-	22	32	47	13
G2	6	12	33	14	9	12	23	8	1	2	3	3	5	5	8	5	21	31	67	30
G3	6	18	32	22	8	16	21	13	-	1	1	1	1	1	9	8	15	36	63	44

Tab. 7

Aus der Abbildung 4 ergibt sich die relative Verteilung der Gradanteile in den Größenklassen in der Schichtung in den histologischen Typen.

Abb. 4 Verteilung der Gradanteile in den Tumorgrößenklassen



4.4. Beziehung des Malignitätsgrades zum TNM - System

Die Anzahl der Fälle in den T-Kategorien, bezogen auf den Tumormalignitätsgrad, ist in den Tabellen 8 a und 8 b wiedergegeben.
In der Tabelle 8 a werden die Patienten aufgelistet, die zum Zeitpunktat der Operation keine Metastasen erkennen ließen; die Tabelle 8 b gibt die Patientenzahl an, die Lymphknotenmetastasen aufwiesen.

	I			III			IIIc			IV			ALLE		
N_0	T_1	T_2	T_3	T_1	T_2	T_3	T_1	T_2	T_3	T_1	T_2	T_3	T_1	T_2	T_3
G1	22	29	4	15	10	1	6	2	2	3	3	-	46	44	7
G2	13	22	6	18	15	2	1	2	3	9	9	-	41	48	11
G3	17	15	5	16	5	2	-	1	1	2	6	-	35	27	8

Tab. 8a

	I			III			IIIc			IV			ALLE		
N_{1-2}	T_1	T_2	T_3	T_1	T_2	T_3	T_1	T_2	T_3	T_1	T_2	T_3	T_1	T_2	T_3
G1	2	6	2	4	1	-	-	1	-	-	-	1	6	8	3
G2	5	15	4	4	11	2	-	1	2	-	1	4	9	28	12
G3	6	21	14	8	13	14	1	-	-	-	5	6	15	39	34

Tab. 8b

Auf der folgenden Seite sind die Abbildungen 5 a und 5 b zu sehen; es werden die relativen Anteile in den Gradstufen dargestellt, die in den T-Kategorien der verschiedenen Tumortypen erreicht wurden, jeweils wieder getrennt in Stadien ohne (5 a) und mit (5 b) Tumorabsiedlungen in den Lymphknoten.

Abb. 5a Verteilung der Gradanteile in den Tumorstadien ohne Metastasen

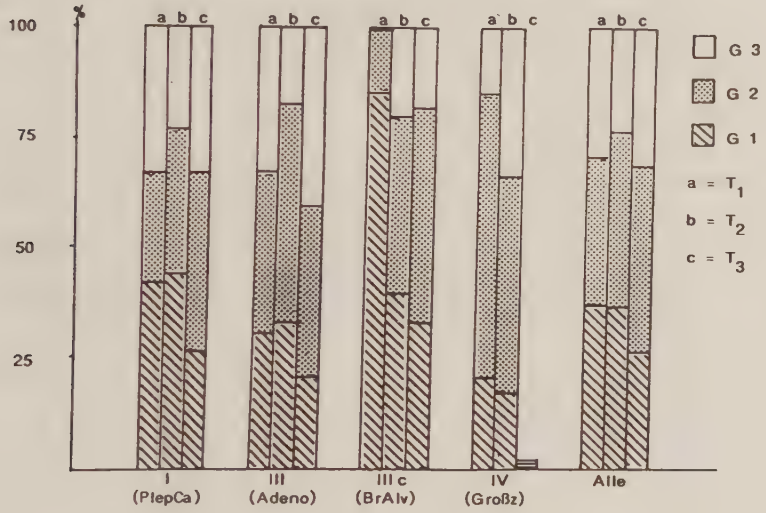
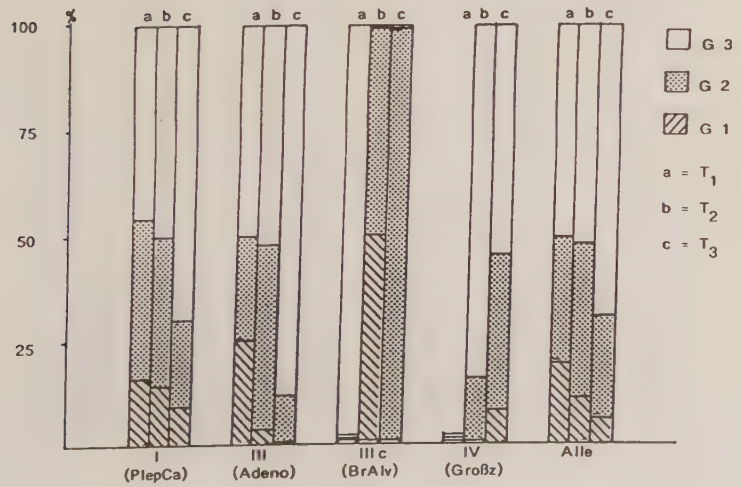


Abb. 5b Verteilung der Gradanteile in den Tumorstadien mit Metastasen (N_{1-2})



4.5. Malignitätsgrad und Überlebenszeit der Patienten (Prognose)

Es wurden drei Überlebenszeitgruppen gebildet:

a = bis 3 Jahre und b = zwischen 3 und 5 Jahre post operationem verstorben sowie c = nach dem 5. Jahr verstorben oder noch am Leben.

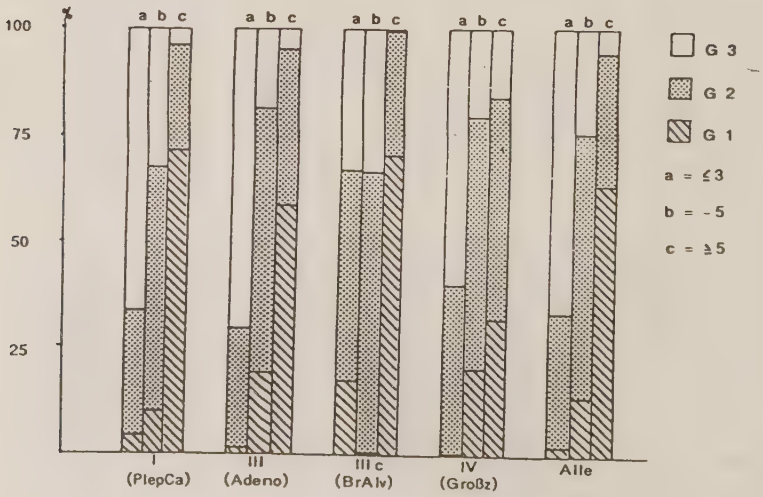
Der nachfolgenden Tabelle 9 sind die Fallzahlen der Patienten der verschiedenen G-Kategorien in den Überlebenszeitgruppen und den histologischen Typen zu entnehmen.

	I			III			IIIc			IV			ALLE		
	≤3	-5	≥5	≤3	-5	≥5	≤3	-5	≥5	≤3	-5	≥5	≤3	-5	≥5
G1	3	2	60	1	5	25	1	-	10	-	1	6	5	8	101
G2	31	13	21	20	17	15	3	2	4	10	3	10	64	35	50
G3	68	7	3	51	5	2	2	1	-	15	1	3	136	14	8

Tab. 9

Die Graphik 6 gibt die prozentualen Grad-Anteile in den Überlebenszeit- und Tumor-Typenklassen wieder.

Abb. 6 Verteilung der Gradanteile in den Überlebenszeitgruppen



5. Diskussion

5.1. Anwendbarkeit des Fragebogens zur Malignitätsgraduierung

Mostofi (1976) beklagt das Ausufern der Kriterien in den Schemata, Kriterien, die nicht definiert sind und dadurch das "Grading" zur "total subjektiven Übung" degradieren. Aufgrund dieses Hinweises sind die Parameter im Fragebogen begrenzt worden, beim Plattenepithelcarcinom auf sieben, beim Adenocarcinom auf acht Faktoren. Beim Ausfüllen des Schemas zeigte sich, daß Begriffe wie Kern- und Zellpolymorphie keine besonderen Schwierigkeiten im Erkennen boten und somit relativ gleichmäßig für alle Carcinome empfunden wurden; jedoch Faktoren wie Kernhyperchromasie, Zytoplasmaanfärbbarkeit und Zytoplasmagrenzen waren deutlich schwieriger zu beurteilen, da hier neben dem subjektiven Vergleich zusätzlich der Artefakt der Schnittdicke eine Verschiebung der Grenzen bedeutete. Daraus ist zu folgern, daß es zu Überschneidungen von G 1 nach G 2 bzw. G 2 nach G 3 bei wiederholter Betrachtung oder unterschiedlichen Untersuchern kommt. Schiødt (1968) fand 13% unterschiedliche Bewertung bei Wiederholung des "Gradings" bei Mamma-Carcinomen. Die Verschiebungen erfolgten von G 1 nach G 2, von G 2 nach G 3 und von G 3 nach G 2; ein Überspringen der G 2 - Kategorie von G 1 nach G 3 oder umgekehrt fand nicht statt. Yesner (1965) und Feinstein (1970) haben Untersuchungen angestellt, wie weit eine Kongruenz an denselben Schnittpräparaten zwischen verschiedenen Beurteilern vorliegt; sie fanden einen Unterschied, der zwischen 2 und 42% betrug und zum Teil bereits die Nomenklatur betraf. Semiquantitative Methoden, wie sie von Helpap (1982) für das Prostatacarcinom eingeführt wurden, stabilisieren sicherlich die Ergebnisse. Durch histochemische Färbungen, die spezifische Tumorzellleistungen sichtbar machen, und durch quantitative Analysen wie der Zytomorphometrie muß eine Verbesserung der Aussage zu erzielen sein. Eine weitere Schwierigkeit ist die Inhomogenität der strukturbildenden Tumoren; die Plattenepithelcarcinome wiesen in 98 Fällen = 47,1%, die Adenocarcinome bei 52 Tumoren = 36,9% unterschiedliche Tumortypen auf. Dieser relativ hohe Anteil - in der Literatur durchaus bekannt (Müller 1983) - wurde bei der Beurteilung der Strukturbildung der Carcinome jeweils berücksichtigt und ging somit in das "Grading"-Schema ein. Sicher ist dieser Anteil auch von der Anzahl der Schnitte abhängig, so daß bei wenigen Schnitten aus größeren Tumoren sehr leicht Verschiebungen stattfinden können. Bei einer durchschnittlichen

Größe der Carcinome von zirka 4 cm läßt sich innerhalb der Routine-Tätigkeit ein Aufarbeiten des Tumors wahrscheinlich nicht durchführen, so daß semiquantitative und morphometrische Untersuchungen jeweils nur an einer geringen Fallzahl bzw. nur durch eine computergesteuerte Ausmessung zu erreichen sind.

Je nach Anzahl der Schnitte dauerte die Ausfüllung des "Grading"-Bogens nach Einübung zumindest fünfzehn Minuten. Lagen mehr als drei Schnittpräparate vor, mußten zum Teil mehrere Bogen ausgefüllt werden, da nicht alle Faktoren in der entsprechenden Verteilung überschaubar blieben. Durch die Mittelung der Punktezahl der jeweiligen Bögen entstanden zum Teil Auf- oder Abrundungen, so daß auch hierin eine weitere mögliche Fehlerquelle zu sehen ist.

Ein weiteres Problem in der Beurteilung bedeutet der Mitoseindex. Dieser ist bei den Adenocarcinomen relativ gering; bei Plattenepithelcarcinomen erweist er sich am höchsten; davon sind nicht nur die in den übrigen Kriterien auch schlecht differenzierten betroffen, sondern auch in Tumornestern mit parakeratotischen Zellen und Hornperlen zeigen sich bis acht Mitosen pro Gesichtsfeld. Sicherlich wurden einige gut ausdifferenzierte Carcinome durch dieses Phänomen abgewertet; in einer erneuten Aufstellung eines "Grading"-Schemas sollte dieser Tatsache Rechnung getragen werden. in der Literatur finden sich Hinweise auf den "paradox hohen" Mitoseindex bei gut differenzierten Plattenepithelcarcinomen (Weiss 1971, Kerr et al. 1972, Sonka 1984). Kerr erklärt die hohe Mitosezahl mit dem Entstehen von Councilman-bodies; die Mitosedauer, die bei diesen Carcinomen eventuell sehr lang ist, bietet eine weitere mögliche Erklärung der Auffälligkeit.

Der Vorteil des Fragebogens liegt im Einschluß zytologischer Kriterien, d. h. es erfolgt keine Überbewertung der strukturellen Anteile wie beim Broders-Schema. Hamperl (1956) und Rühl (1959) weisen darauf hin, daß der Verlust struktureller Anteile in Tumoren nicht einer Dedifferenzierung unbedingt gleichzusetzen ist. Die "anepidermoiden Carcinome bzw. großzelligen Carcinome" zeigen eine zum Teil deutlich bessere Prognose als die Adenocarcinome und sind dementsprechend nicht einfach als entdifferenziert oder gar undifferenziert (G 4) einzuordnen.

Die teilweise doch problematische Untergruppierung wie in papilläre und acinöse Adenocarcinome kann durch Anwendung des "Grading"-Schemas unterbleiben.

Eine Nivellierung der Carcinome durch die Anzahl der Kriterien erfolgte nicht, so daß keine überproportional große G 2- oder G 3-Gruppe entstand, wie sie zum Teil durch das Broders-Schema bedingt wird. Erwartungsgemäß war der Prozentsatz an G 1-Carcinomen beim bronchiolo-alveolären Carcinom am höchsten, beim großzelligen am niedrigsten. Bei den Plattenepithel- und Adenocarcinomen ergab sich ein mäßiges bis deutliches Überwiegen der G 3-Gruppe, besonders bei den Adenocarcinomen. Im Vergleich mit der Literatur finden sich bei Larsson (1973) 30,6% gut und 69,4% schlecht differenzierte epidermoide Carcinome; eine Untergliederung in drei Gradanteile dürfte ähnliche Befunde ergeben, wie sie in dieser Arbeit erzielt wurden. Auch bei den Adenocarcinomen fanden sich ähnliche Verhältnisse.

Hinson et al. (1974) benutzten teils Biopsie-, teils Resektionsmaterial für ihre Einteilung. Sie verwendeten nur bei epidermoiden Carcinomen drei Gradstufen: es ergaben sich für G 1 = 19,5%, für G 2 = 44,9% und für G 3 = 35,4%. Wird das histopathologische Grading überwiegend am durch endoskopische Methoden gewonnenen Biopsiematerial durchgeführt, liegt der Anteil an gut differenzierten Carcinomen höher: Feinstein (1974) erreichte 47,8% gut differenzierte Plattenepithel- und 64,9% gut differenzierte Adenocarcinome bei 449 untersuchten Fällen, davon waren jedoch nur 36% operierte. Rienhoff (1965) fand bei 123 operierten Plattenepithelcarcinomen keine der Kategorie G 1, der Kategorie G 2 61,8% und 38,2% der Kategorie G 3. Weiss (1971) untergliederte bei seinen Untersuchungen über den Mitoseindex bei Bronchialcarcinomen 17 Plattenepithelcarcinome; jeweils 23,5% lagen bei den Gruppen G 1 und G 2 sowie 52,9% bei Gruppe G 3 vor. Adams (1948) klassifizierte anhand der Einteilung von Broders seine 56 Tumoren in 10% G 1, 36,7% G 2 und 53,3% G 3; Tuttle (1934) teilte seine 45 Fälle zu je 35% den Graden G 1 und 2 sowie 28,6% dem Grad G 3 zu. Auch er wendete das Broders-Schema an.

Insgesamt kann also festgestellt werden, daß sich das Graduierungsschema gut verwenden läßt, Detail-Änderungen jedoch z. B. durch Einführung immunhistochemischer Methoden durchzuführen sind.

5.2. Alter und Malignitätsgrad

Eine Abhängigkeit des Malignitätsgrades vom Alter der Tumorpatienten ist bei den einzelnen histologischen Typen nicht auffallend. Bemerkenswert erscheint jedoch der in der Gruppe der über 66-jährigen annähernd gleichhohe Anteil an G 3-Fällen bei allen histologischen Typen mit Ausnahme des bronchiolo-alveolären Carcinoms. In der Summation aller histologischer Klassen zeigt sich bei Patienten bis zum 50. Lebensjahr eine statistisch signifikant höhere Anzahl an Carcinomen der Gruppe G 3 als in der Gruppe G 1 (X^2-Test bei Freiheitsgrad von 1 $p < 0{,}05$). Auch in der Literatur finden sich Hinweise - besonders wenn die Altersgruppe bis zum 40. bzw. 45. Lebensjahr begrenzt wird - auf höhere Anteile an schlecht differenzierten Carcinomen, wenn eine größere Anzahl von Patienten untersucht wurde (Ganz et al. 1980, Wossidlo et al. 1981).

5.3. Malignitätsgraduierung und Tumorgröße

Ähnlich wie bei den Altersstufen fällt in den Tumorgrößenklassen bis 2, bis 3 und bis 5 cm ein relativ gleichbleibender Anteil an G 3 - Carcinomen auf. Ab 5 cm Tumorgröße ist der Anteil der G 3 < Carcinome signifikant höher als der der G 1 - Carcinome ($p < 0{,}05$ für epidermoide, $p < 0{,}01$ für Adenocarcinome und für alle $p < 0{,}001$). Soorae et al. (1977), Clee et al. (1984) und andere konnten nachweisen, daß Patienten mit Lungentumoren über 5 cm Größe statistisch eine signifikant geringere Überlebenszeit zeigen im Gegensatz zu denjenigen mit einem kleineren Tumor. Die ab 5 cm Größe vorliegende Dedifferenzierung der Tumoren gilt auch z. B. bei den Mamma-Carcinomen, bei denen diesem Umstand durch die Stadienbezeichnung T_3 Rechnung getragen wird.

In der Sammlung aller Fälle fällt eine stufenförmige Abnahme der G 1 - Carcinome in Relation zu der Tumorgröße auf, die eine etwa gleichgroße Zunahme der Carcinome mit schlechter Differenzierung beinhaltet; auffallend große G 1 - Anteile bei den kleineren Tumoren lagen jedoch nicht vor.

5.4. Malignitätsgraduierung und TNM-System

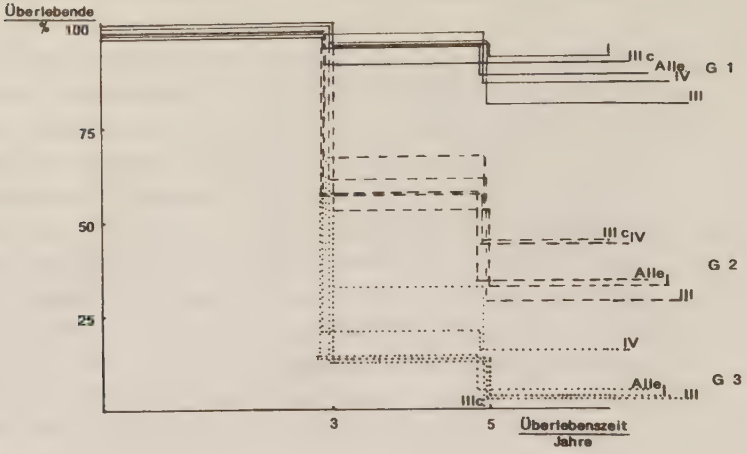
Die Kategorie T der TNM-Klassifikation beinhaltet für T_1 einen größten Tumordurchmesser von 3 cm oder weniger, T_2 - Tumoren sind größer als 3 cm. Zur Kategorie T_3 gehören Tumoren jeglicher Größe mit direkter Ausdehnung zu benachbarten Strukturen oder Tumoren, die weniger als 2 cm distal der Bifurkation der Trachea gelegen sind. Es fällt auf, daß der prozentuale Anteil von G 1 - Carcinomen in den Kategorien T_1 und T_2 annähernd gleich hoch, teils auch in der Kategorie T_2 höher ist und zwar bei den Tumoren, die keine Metastasierung in Lymphknoten

aufweisen. Dieses Phänomen ist durch eine Selektion zu erklären, die durch die Operationsindikation bedingt ist: relativ kleine Tumoren, d. h. also Tumoren bis 3 cm Größe wurden zumeist operiert, da - bei fehlender Metastasierung - ein guter Therapieerfolg zu erwarten war, in den Stadien T_2N_0 sind offensichtlich diejenigen Carcinome bereits aussortiert, die in das Stadium T_1N_1/N_2 bzw. T_2N_1/N_2 übergegangen waren bzw. bereits zur Metastasierung - also M_1 - geführt hatten. Das heißt also, daß die biologische Malignität der Tumoren T_2N_0 geringer einzustufen ist als die der T_1-Carcinome. Die Abhängigkeit des Malignitätsgrades vom TNM-System wird bei den Carcinomen mit Metastasierung in regionale Lymphknoten besonders deutlich. Meist mehr als die Hälfte der Carcinome erweist sich histologisch als schlecht differenziert; die Anzahl und der relative Anteil an G 1-Carcinomen ist jeweils außerordentlich gering ($p < 0{,}001$). Hieraus läßt sich ableiten, daß eine Malignitätsgraduierung für die Tumorstadien mit Lymphknotenmetastasen allenfalls eine geringe Bedeutung haben kann.

5.5. Malignitätsgraduierung und Prognose

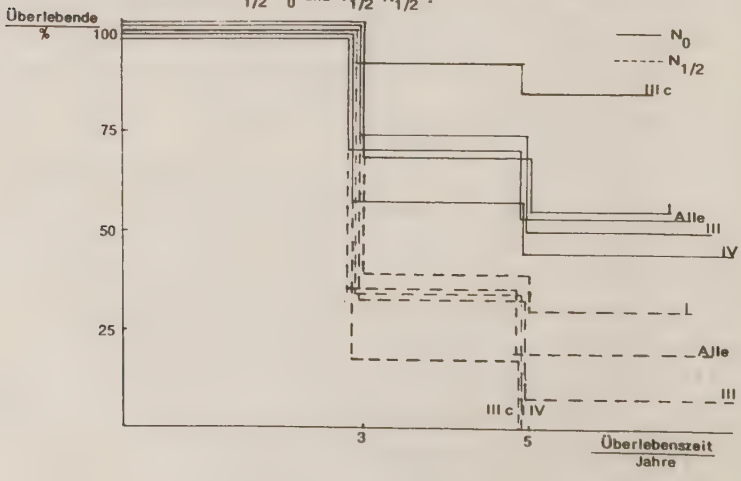
Etwa 65% der Fälle, die nach fünf Jahren post operationem noch am Leben waren, weisen gut differenzierte Carcinome auf. Der Anteil an G 3-Carcinomen dieser Gruppe ist verschwindend gering, der Anteil der G 2-Carcinome relativ hoch, so daß hier eine gewisse Unschärfe der Malignitätsgradbestimmung vorliegen muß. Etwa spiegelbildähnliche Verhältnisse liegen für die Gruppe bis 3-Jahre-Überlebenszeit vor, auch hier ergibt sich wieder die weniger gute Abgrenzung zu den G 2-Carcinomen. In der intermediären Überlebenszeitgruppe zwischen drei und fünf Jahren post operationem dominiert der G 2-Anteil. Die Regressionsgraphik (Abbildung 7), die für alle Tumorstadien und die jeweiligen Tumortypen der Carcinome angefertigt wurde, verdeutlicht die gute und statistisch hochsignifikante ($p < 0{,}001$) Korrelation der Gradanteile zum weiteren Verlauf der Tumorkrankheit.

Abb. 7 Überlebenszeit aller TNM - Stadien in Abhängigkeit der Graduierung



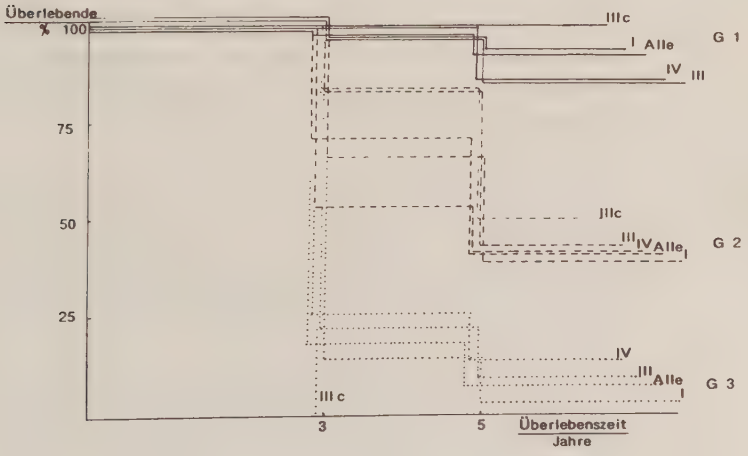
Die Abhängigkeit des Verlaufes der einzelnen Carcinomtypen vom Tumorstadium ist eine allgemein anerkannte Tatsache. Wird in einer Regressionskurve der Verlauf der Tumorstadien $T_{1-2}N_0$ (kurativ resektable) dem der Tumorstadien mit Metastasen in den Lymphknoten gegenübergestellt (Abbildung 8), so wird der signifikante Unterschied deutlich. Hieraus ist zu schließen, daß die Gruppe $T_{1-2}N_{1-2}$ durch das Tumorstadium bereits relativ sicher in der Prognose beurteilt werden kann; damit liegt ein weiterer Hinweis dafür vor, daß eine Malignitätsgradbestimmung bei diesen Carcinomen keine wesentliche Erweiterung der prognostischen Aussage erbringen kann ($T_{1-2}N_0$ n=240, $T_{1-2}N_{1-2}$ n=107).

Abb. 8 Überlebenszeit in den histologischen Gruppen in Abhängigkeit von den TNM Stadien $T_{1/2}$ N_0 und $T_{1/2}$ $N_{1/2}$.



Die Überlebenszeit des Patienten nach Therapie wird als der wesentliche klinische Parameter beim Vergleich verschiedener Therapieregime angesehen. Da die Tumorstadien mit Metastasierung sich klinisch als überwiegend hochmaligne - also mit einem kurzen Verlauf- herausstellen, ist eine wesentliche Erweiterung der Aussage des pTNM-Systems nur in den Tumorstadien $T_{1-3}N_0$ zu erwarten. Für diese Tumorstadien ist die Regressionstabelle (Abbildung 9) erstellt. Da die verschiedenen histologischen Tumortypen keine wesentlichen Differenzen in den verschiedenen G-Klassen hinsichtlich der prognostischen Aussage aufweisen, kann theoretisch auf die Typisierung der Carcinome verzichtet werden. Eine therapeutische Konsequenz aus dem Malignitätsgrad eines Tumors darf jedoch nicht gezogen werden, da nur zirka zwei Drittel der Patienten, die nach fünf Jahren post operationem noch am Leben waren, in der Gruppe G 1 angeordnet sind und zum anderen auch die G 3-Carcinome nicht unbedingt alle einen schnellen und fatalen Verlauf zeigen ($T_{1-3}N_0$ G1 n= 93, G2 n= 96, G 3 n= 63).

Abb. 9 Überlebenszeit im Stadium T_{1-3} N_0 in Abhängigkeit der Graduierung



6. Zusammenfassung

Während für die Klassifikation der Lungentumoren die WHO-Gruppeneinteilung Anerkennung gefunden hat und bezüglich der Stadien-Einteilung die Vorschläge der UICC anwendbar sind, ist für die Graduierung eine anerkannte und verbindliche Vorgehensweise bzw. Definition der Einteilung bisher nicht vorhanden. Insbesondere liegen bisher keine Untersuchungen zur klinischen Relevanz einer Graduierung im pTNM-System bei den Lungentumoren vor.

In der vorliegenden Arbeit werden die verschiedenen Empfehlungen zur Malignitätsgraduierung von Lungencarcinomen vergleichend gegenüber gestellt und daraus ein eigenes "Grading"-Schema mit einer Bewertung zwischen 7 und 24 Punkten entwickelt. Die Anwendbarkeit dieses Schemas sollte geprüft werden. Es wurde untersucht, inwiefern eine Korrelation des Differenzierungsgrades der Tumoren

a. zum Alter der Patienten,
b. zur Tumorgröße,
c. zur Stadieneinteilung (pTNM) und
d. bezüglich der Prognose

besteht.

In die Untersuchungen sind 538 Patienten nach Operation epithelialer Lungentumoren im Zeitraum von 1967 bis 1976 eingegangen. Es wurde die Graduierung und die Stadieneinteilung gemäß der pTNM-Klassifikation durchgeführt sowie die Krankengeschichten bezüglich des klinischen Verlaufes ausgewertet.

Die Anwendung des "Grading"-Schemas hat sich bewährt und dauert pro Fall bei einem erfahrenen Untersucher zirka 15 Minuten.

a. Eine besondere Abhängigkeit des Malignitätsgrades vom Alter der Tumorpatienten wurde nicht festgestellt, insbesondere die Anzahl der Fälle mit geringem Grad der Differenzierung (G 3) ist in allen Altersgruppen ungefähr gleichhoch.
b. Mit zunehmender Tumorgröße ist ein deutlicher Rückgang des Anteils von Tumoren mit hohem Grad der Differenzierung (G 1) festzustellen; zwischen der Tumorgröße und der zunehmenden Entdifferenzierung besteht damit eine Beziehung.
c. Von Bedeutung erweist sich dies bei den Tumoren der Stadien T_1 und T_2 **ohne Befall regionärer Lymphknoten** (N_0). Bei den Tumoren dieses Stadiums **mit regionärem Lymphknotenbefall** (N_{1-2}) ist der höhere biologische Malignitätsgrad durch den Umstand der Metastasierung evident.

d. Bezüglich der Prognose zeigt sich eine hochsignifikante Korrelation des Grades der Differenzierung zur Überlebensdauer weitgehend unabhängig von der histologischen Klassifikation und dem Tumorstadium.

7. Anhang: Tabellen 2 - 4

Legende für die Tabellen 2 - 4

Alter $\tilde{X}$	medianes Lebensalter
Op.Art	Operationsart
e.P.	erweiterte Pneumonektomie
P.	Pneumonektomie
L.	Lobektomie
Bi.L.	Bilobektomie mit und ohne Manschettenresektion
Seg.	Segmentresektion
K.	Keilresektion (atypische Resektion)
TmSitz	Tumorlokalisation
z.	zentral (Lappenbronchus)
i.	intermediär (Segmentbronchus)
p.	peripher (Lappenmantel)
⩽5	bis 5-Jahre-Überlebenszeit
⩾5	5-Jahre- und längere Überlebenszeit

Tab. 2 Plattenepithelkarzinome (N = 208)

	$T_1N_0<5$ n	$T_1N_0\geq5$ n	$T_2N_0<5$ n	$T_2N_0\geq5$ n	$T_3N_0<5$ n	$T_3N_0\geq5$ n	$T_1N_+<5$ n	$T_1N_+\geq5$ n	$T_2N_+<5$ n	$T_2N_+\geq5$ n	$T_3N_+T_4<5$ n	$\Sigma<5$ n	$\Sigma>5$ n
Alter $\bar{X}$	59	62	61,5	61,1	60	57,2	59,1	59,2	60,4	60,8	58,7	60,2	61,1
min - max	42-75	48-72	37-72	44-74	47-68	54-64	56-65	53-66	31-72	57-65	31-70	31-75	44-74
Sex m	24	24	26	36	10	2	8	5	28	11	20	116	78
f	2	2	2	2	1	1	-	-	3	-	-	8	6
Seite re	14	16	14	17	7	3	3	2	11	6	12	61	44
li	12	10	14	21	4	1	5	3	20	5	8	63	40
e.P.	-	-	-	1	2	-	-	-	8	2	2	12	3
P.	8	6	11	13	8	4	6	3	19	7	11	63	33
Op.Art L.	9	13	14	24	1	-	2	2	4	2	5	35	41
Bi.L.	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Seg.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
K.	9	6	3	-	-	-	-	-	-	-	2	14	6
z.	14	10	19	24	10	4	8	4	29	9	19	93	51
TmSitz p.	12	13	8	13	1	-	-	1	2	2	7	30	29
i.	-	3	1	1	-	-	-	-	-	-	-	1	4
Σ	26	26	28	38	11	4	8	5	31	11	20	124	84
(%) von 208	(12,5)	(12,5)	(13,5)	(18,3)	(5,3)	(1,9)	(3,8)	(2,4)	(14,9)	(5,3)	(9,6)	(59,6)	(40,4)
(%) in Spalte	(50,0)	(50,0)	(43,7)	(59,4)	(73,3)	(26,7)	(61,5)	(38,5)	(73,8)	(26,2)			

Tab. 3 I Kleinzelliges Karzinom (N=20), IIIc bronchioloalveoläres Karzinom (N=23), großzelliges Karzinom (N= 49)

		II		IIIc		IV	
		<5	≥5	<5	≥5	<5	≥5
$\bar{x}$ Alter		58,7	50,0	58,3	58,1	59,0	57,3
min - max		42 - 68	40 - 58	30 - 71	37 - 70	42 - 71	40 - 72
Sex	m	10	3	5	7	27	16
	f	5	2	4	7	3	3
Seite	re	8	3	7	9	17	10
	li	7	2	2	5	13	9
Op. Art	e.P.	1	1	-	1	5	2
	P.	6	2	3	2	11	3
	L.	5	2	5	7	13	9
	K.	3	-	1	4	1	5
TM Sitz	p.	2	3	8	10	7	10
	z.	13	2	1	2	23	9
	l.	-	-	-	2	-	-
		15(75,0%)	5(25,0%)	9(39,1%)	14(60,8%)	30(61,2%)	19(38,8%)

Tab. 4 Adenokarzinome (N = 141)

		T_1N_0 <5	T_1N_0 ≥5	T_2N_0 <5	T_2N_0 ≥5	T_3N_0 <5	T_1N_+ <5	T_1N_+ ≥5	T_2N_+ <5	$T_3N_+T_4$ <5	<5 Σ	≥5 Σ	Σ
Alter	$\bar{X}$	61,6	58,2	60,9	60,8	57,0	60,3	61,7	55,7	58,6	59,0	59,7	59,2
min - max		45-73	36-69	36-69	45-70	40-68	52-70	60-63	26-71	44-68	26-71	36-70	26-73
		n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
Sex	m	23	14	10	15	4	11	2	21	14	83	31	114
	f	6	6	1	4	1	2	1	4	2	16	11	27
Seite	re	15	14	8	16	3	10	1	11	9	56	31	87
	li	14	6	3	3	2	3	2	14	7	43	11	54
Op.Art	e.P.	-	-	-	-	1	-	-	3	1	5	-	5
	P.	2	1	1	4	1	4	1	13	9	30	6	36
	L.	16	14	9	15	1	5	2	9	5	45	31	76
	Bi.L.	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
	Seg.	1	-	-	-	1	1	-	-	-	3	-	3
	K.	10	4	1	-	1	3	-	-	1	16	4	20
TmSitz	Z.	3	2	3	1	2	10	1	8	5	31	4	35
	P.	23	17	8	16	3	3	2	17	11	65	35	100
	l.	3	1	-	2	-	-	-	-	-	3	3	6
(%)in Reihe	Σ	29(20,6)	20(14,2)	11(7,8)	19(13,5)	5(3,5)	13(9,2)	3(2,1)	25(17,7)	16(11,3)	99(70,2)	42(29,8)	141(100)
(%)in Spalte		(59,2)	(40,8)	(36,7)	(63,3)		(81,2)	(18,7)					

8. Literatur

Adams, R.
Carcinoma of the lung
J. Thorac. Surg. **17** 306-322 (1948)

Altenähr, E., Böcking, A., Dhom, G., Faul, P., Göttinger, H., Helpap, B., Hohbacher, C., Kastendieck, H., Leistenschneider, W. Müller, H.
Empfehlungen zur Technik der Prostatabiopsie für Histologie und Zytologie
Verh. Dtsch. Ges. Urol. **32** 512 (1981)

Arnal, M., Dold, U., Ehlers, C. Gögler, E., Hamperl, H. Karrer, D., Oberhoffer, G., Pascher, W., Proppe, A., Scheibe, O. Schmolling, E., Schwab, W., Spiessl, B., Thurmayer, R., Wildner, G.P., Wustrow, F.
Das TNM-System zur Beschreibung der Ausdehnung maligner Tumoren
Dtsch. Med. Wschr. **93** 694-698 (1968)

Auerbach, O., Garfinkel, L., Parks, V. R.
Histologic type of lung cancer in relation to smoking habits, year of diagnosis and sites of metastases
Chest **67** 382-387 (1975)

Bloom, H. J. G.
Prognosis in the carcinoma breast
British J. Cancer **4** 259-288 (1950 a)

Bloom, H. C. G.
Further studies on prognosis of breast carcinoma
Brit. J. Cancer **4** 347-367 (1950 b)

Bloom, H. J. G.
The influence of delay on the natural history and prognosis of breast cancer
Brit. J. Cancer **19** 228-262 (1965)

Bloom, H. J. G., Richardson, W. W.
Histologic grading and prognosis in breast cancer
Brit. J. Cancer **11** 359-377 (1957)

Broders, A. C.
Squamous-cell epithelioma of the lip
J. A. M. A. **74** 656-664 (1920)

Broders, A. C.
Squamous-cell epithelioma of the skin
Ann. Surg. **73** 141-160 (1921)

Broders, A. C.
Carcinoma grading and praktical application
Arch. Path. **2** 376-381 (1926)

Broders, A. C.
Practical points on the microskopic grading of Carcinoma
Ny. St. J. Med. **32** 667-671 (1932)

CIOMS
Krankheiten der Atmungsorgane, vorläufige internationale Nomenklatur
CIOMS Projekt Bd. 6 Heidelberg 1980

Clee, M. D., Hockings, N. F., Johnston, R. N.
Bronchialcarcinoma: factors influencing postoperative survival
Brit. J. Dis. Chest **78** 225-235 (1984)

Cutler, S. J., Black, M. M., Mork, T., Harvei, S., Freeman, C.
Further observations in cancer of the female breast
Cancer **24** 653-667 (1969)

Cutler, S. J., Black, M. M., Goldenberg, I. S.
Prognostic factors in cancer of the female breast
Cancer **16** 1589-1597 (1963)

Denoix, P. F.
Enquête permanente dans les centres anticancéreux
Bull. Inst. Nat. Hyg. **1** 70-75 (1946)

Feinstein, A. R., Gelfman, N. A., Yesner, R.
Observer Variability in the histopathologic diagnosis of lung cancer
Amer. Rev. Resp. Dis. **101** 671-684 (1970)

Feinstein, A. R., Gelfman, N. A. Yesner, R.
The diverse effects of histopathology on manifestations and outcome of lung cancer
Chest **66** 225-229 (1974)

Fischer, W.
Die Gewächse der Lunge und des Brustfells
in: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie
Henke, F., Lubarsch, O. Eds. Bd. III/3 (1931)

Ganz, P. A. Vernon, S. E., Preston, D., Coulson, W. F.
Lung cancer in younger patients
West. J. Med. **133** 373-378 (1980)

Gleason, D. F., Mellinger, G. T. and the veterans administrations Cooperative Urological Research Group
Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging
J. Urol. **111** 58-64 (1974)

Greenough, R. B.
Varying degrees of malignancy in cancer of the breast
J. Cancer Res. **9** 453-462 (1925)

Grundmann, E.
Der Pathologe in der Onkologie
Pathologie **1** 175-178 (1980)

Hamperl, H.
Die Morphologie der Geschwülste
in: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. 6, III. Teil: Geschwülste
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1956)

Hamperl, H.
Illustrated tumor nomenclature
UICC Veröffentlichungen
Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1965)

Harmer, M., Denoix, P., Hamperl, H.
Das TNM-System zur Klassifikation von Tumorkrankheiten
Klin. Wschr. **46** 1181-1184 (1968)

Helpap, B., Otten, J.
Histologisch-cytologisches Grading von uniformen und pluriformen Prostatacarcinomen
Pathologie **3** 216-222 (1982)

Hermanek, P. Ed.
Kompendium der klinischen Tumorpathologie
Lungentumoren Bd. 2
Witzstrock, Baden-Baden, Köln, New York (1979)

Hinson, K. F. M., Miller, A. B., Tell, R.
An assessment of the world health organization classification of the histologic typing of lung tumours applied to biopsy and resected material
Cancer **35** 399-405 (1975)

Hueper, W. C.
Carcinomas of the uterine cervix
Arch. Path. **6** 1064-1097 (1928)

Kerr, J. F., Searle, J.
A suggested explanation for the paradoxically slow growth rate of basal-cell carcinoma that contain numerous mitotic figures
J. Pathol. **107** 41-44 (1972)

Larsson, S.
Pretreatment classification and staging of bronchogenic carcinoma
Scand. J. Thorac. and Cardiovasc. Surg.
Suppl **10** (1973)

Liebig, S., Gabler, A.
Problematik und Wert der Stadieneinteilung für die Behandlung intrathorakaler Tumoren
Prax. Pneumol. **35** 843-850 (1981)

Marchesani, W.
Über den primären Bronchialkrebs
Frankf. Z. Pathol. **30** 158-190 (1924)

Matthews, M.
Lung cancer. Natural history, prognosis and therapy
Eds. Israel, L., Chahinian, A. P.
New York, San Francisco, London (1976)

Mostofi, F. K.
in: Renal neoplasia
Ed. King Jr., J. S., Boston (1967) pp 41-86

Mostofi, F. K.
Grading of prostatic carcinoma
Cancer Chemother. Rep., Part 1 **59** 111-117 (1975)

Mostofi, F. K.
Problems of grading carcinoma of prostate
Semin. Oncol. **3** 161-169 (1976)

Müller, K. M.
in: Pathologie der Lunge Bd. II
in: Spezielle pathologische Anatomie Bd. 16
Eds. Doerr, Seifert
Springer, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo (1983)

Preußler, H.
Aktuelle histologische Klassifikation intrathorakaler Tumoren und deren Problematik
Prax. Pneumol. **35** 839-842 (1981)

Rienhoff, W. F., Talbert, J. L., Wood, S.
Bronchogenic carcinoma
Ann. Surg. **161** 674-684 (1965)

Rühl, R.
Morphologisch-klinische Untersuchungen zum Problem der Malignitätsunterschiede beim Bronchialcarcinom
Langenbecks Arch. klin. Chir. **290** 602-659 (1959)

Salomon, A.
Beiträge zur Pathologie und Klinik der Mammacarcinome
Brun's Beitr. klin. Chir. **101** 573-668 (1913)

Scheibe, O., Wagner, G.
Die TNM-Klassifikation der malignen Tumoren
Dtsch. Ärzteblatt **23** 1767-1770 (1975)

Scheibe, O., Wagner, G.
Maligne Tumoren - Klinische Klassifikation und Stadieneinteilung
DBÄ **81** 269-270 (1984)

Schiødt, Thorben
Breast carcinoma
Copenhagen, Munksgaard (1968)

Sobin, L. H.
Standardization and the histopathology of tumours
Histopathology **1** 87-92 (1972)

Sobin, L. H., Thomas, L. B., Percy, C., Henson, D. E.
A coded compendium of the international histological classification of tumours
World Health Organization Geneva (1978)

Sonka, J., Volm, M., Drings, P., Mattern, J., Vogt-Moykopf, I., Wayss, K.
Analyse von nicht kleinzelligen Lungentumoren mittels Durchflußcytometrie
Deutscher Krebskongreß, München, 7. - 10. 3. 1984

Soorae, A. S., Abbey Smith, R.
Tumour size as a prognostic factor after resection of lung carcinoma
Thorax **32** 19-25 (1977)

Stegner, H. E.
Morphologisch-klinische Aspekte des Mammakarzinoms und seiner Vorstadien
in: Thomsen, K., und Trams, G. Eds.
Aktuelle Probleme des Mammakarzinoms
Enke, Stuttgart (1981)

Thomas, C.
Die pathologisch-anatomische Tumordiagnose
DBÄ **81** 197-198 (1984)

Tuttle, W., Womack, N. A.
Bronchiogenic carcinoma: A classification in relation to treatment and prognosis
J. Thorac. Surg. **4** 125-146 (1934)

Union Internationale Contre le Cancer
Springer-Verlag Berlin - Heidelberg - New York 39-43 (1979)

Walther, H. E.
Krebsmetastasen
Basel (1948)

Weiss, W.
The mitotic index in bronchiogenic carcinoma
Amer. Rev. resp. Dis. **104** 536-543 (1971)

Wossidlo, A., Thalmann, U., Liebig, S. Gabler, A.
Histopathologische Aspekte des Lungenkarzinoms bei jungen Erwachsenen
Prax. Pneumol. **35** 737-741 (1981)

Yesner, R., Gerstl, B, Auerbach, O.
Application of the WHO classification of lung carcinoma to biopsy material
Ann thor. Surg. **1** 33-49 (1965)

Yesner, R., Gelfman, N. A., Feinstein, A. R.
A reappraisal of histopathology in lung cancer and correlation of cell types with antecedent cigarette smoking
Am. Rev. resp. Dis. **107** 790-797 (1973)

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben. Es ist mir ein Anliegen, diesen Dank hier abzustatten:

- Herrn Professor Dr. S. Blümcke für die Überlassung des Themas;

- meinem Lehrer Herrn Dr. H. Preußler, der mich nicht nur in die ausgedehnte Problematik der Beurteilung der Lungencarcinome eingeführt hat, sondern auch zur Diskussion ständig bereit war und durch die Zurverfügungstellung des Untersuchungsmaterials eine wichtige Voraussetzung geschaffen hat;

- Herrn Oberarzt Dr. S. Liebig von der Lungenchirurgischen Abteilung für seine ständige Diskussionsbereitschaft über Fragen von klinisch-pathologischer Relevanz und der großen Hilfe bei der TNM-Klassifizierung des Operationsgutes;

- Herrn Privat-Dozent Dr. F. Pfannkuch, Institut für Pathologie im Universitätsklinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin für seine wertvollen Hinweise und kritischen Ratschläge;

- Frau U. Neumann für ihre unermüdliche Hilfe bei der äußeren Form und der Zusammenstellung des Untersuchungsmaterials;

- den medizinisch-technischen Assistentinnen Frau W. Dohle, P. Lorenz und M. Memering für die Anfertigung der histologischen Präparate;

- allen Mitarbeitern der Lungenklinik Heckeshorn für ihre Bereitschaft, Informationen zur Verfügung zu stellen;

- meiner Frau Gabriele für ihr Verständnis für meine oft lange Abwesenheit und die alleinige Betreuung unserer Kinder in dieser Zeit.

10. Lebenslauf

Geburtsdatum:	18. 6. 1946
Geburtsort:	Gotha/Thüringen
Eltern:	Dr. med. Erich Thalmann (Facharzt für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten)
	Gertrud Thalmann, geb. Pellens (Zahnärztin)
Eheschließung:	1974 mit Gabriele Thalmann, geb. Grünwald (Ärztin)
	Kinder: 1978 und 1981
Schulausbildung:	Einschulung 1952 in Braunschweig
	Abitur 1966 in Braunschweig
Studium:	Immatrikulation WS 1966/67 für Medizin an der Freien Universität Berlin
	Staatsexamen 1973 FU Berlin
Medizinalassistentenzeit:	1973-1974: Klinikum Westend der FU Berlin, Städtische Krankenhäuser Heckeshorn und Moabit, Berlin
Approbation:	Juli 1974
Berufsausbildung:	Assistenzarzt Oktober 1974 - Dezember 1975 Institut für Pathologie Heckeshorn (Chefarzt H. Preußler)
	Januar 1976 - Juni 1976 Lungenchirurgische Abteilung Heckeshorn (Chefarzt Dr. Gabler)
	Juli 1976 - Oktober 1983 Institut für Pathologie Heckeshorn (Chefarzt H. Preußler)
	Oktober 1983 - Oktober 1984 Pathologisches Institut des Krkhs. Moabit (Chefarzt Dr. H.-H. Wegener)
	November 1984 Arzt für Pathologie bis auf weiteres Oberarzt im Institut für Pathologie des Krankenhauses Heckeshorn